Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel
Direktor: Prof. Dr. Robert Schröder

DAS PHARMAKOLOGISCHE VERHALTEN DES MEERSCHWEINCHENUTERUS WÄHREND DER EINZELNEN PHASEN DES ZYKLUS UND DER GRAVIDITÄT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
CHRISTIAN-ALBRECHT-UNIVERSITÄT
ZU KIEL

VORGELEGT VON
FRITZ SCHÄFER
AUS GITTERSEE

KIEL 1932

JOHANN AMBROSIUS BARTH / LEIPZIG / 1932

Nr. 83
Rektoratsjahr: 1931/32
Referent: Professor Dr. Runge
Correferent: Professor Dr. Schröder
Zum Druck genehmigt:
Professor Dr. Rominger
z. Zt. Dekan

Sonderdruck aus dem
Zentralblatt für Gynäkologie, 56. Jahrgang (1932), Nr. 25

Das pharmakologische Verhalten des Meerschweinchenuterus während der einzelnen Phasen des Zyklus und der Gravidität

Arbeiten verschiedener Autoren, die das pharmakologische Verhalten der Uterusmuskulatur von Meerschweinchen, Kaninchen, Ratte und Maus zum Gegenstand haben, hatten uns veranlaßt, die Wirkungsweise von Hypophysenhinterlappenextrakt und von Adrenalin auf den Meerschweinchenuterus während der einzelnen Stadien des Zyklus und des verschiedenen Alters der Gravidität zu studieren.

Knaus fand bei seinen Untersuchungen, daß der Uterus des Kaninchens während der Schwangerschaft bis zum 17. Tage derselben auf Pituitrin nicht ansprechbar war, daß er jedoch vom 17. Tage an auf Hypophysenhinterlappenextrakt mit maximaler Tonussteigerung reagierte, was nach Knaus darauf zurückzuführen ist, daß vom 17. Tage der Gravidität ab die funktionelle Degeneration des Corpus luteum einsetzt, welches bis dahin den Uterus gegen Hypophysenhinterlappenextrakt blokkiert hatte. Bei Ratten und Mäusen konnte Siegmund und Siegmund und Kammerhuber die eben geschilderte Erscheinung nicht nachweisen, auch reagierten diese in jeder Phase des Zyklus stets prompt auf Pituitrin. Ebenso verhält sich auch der Uterus des Meerschweinchens, wie Sommer zeigen konnte, im Gegensatz zu dem des Kaninchens anders, indem er vom Anfang der Gravidität an stets prompte Erregbarkeit auf Pituitrin zeigt und die Reizempfindlichkeit mit dem Alter der Schwangerschaft stets zunimmt. Für den menschlichen graviden Uterus konnten Runge und Hartmann in gleicher Weise die Ansprechbarkeit der Muskulatur auf Hypophysenhinterlappensekret während der ganzen Schwangerschaft nachweisen. Ferner stellte sich bei den Untersuchungen von Sommer heraus, daß der Uterus des Kaninchens sowohl in der ersten als auch in der zweiten Hälfte der Gravidität auf Adrenalin mit einer maximalen Tonussteigerung antwortete (Knaus), während der Mäuseuterus nur während des Zyklus und der Rattenuterus sowohl während des Zyklus als auch während der Schwangerschaft auf Adrenalin einen

Tonusverlust zeigten. Ebenso wird auch der Meerschweinchenuterus während der ganzen Dauer der Schwangerschaft durch Adrenalin im Sinne einer Erschlaffung und Ruhigstellung beeinflußt.

Siegmund und Kammerhuber konnten in ihrer Arbeit den von Knaus in der ersten Hälfte der Schwangerschaft beim Kaninchenuterus gefundenen typischen Kontraktilitäts- und Tonusverlust, der auch durch Zufuhr von Pituitrin nicht behoben werden konnte, bestätigen, ferner auch die Angaben von Sommer über die Verschiedenartigkeit der Reaktionsweise des Kaninchenuterus einerseits und des Ratten- und Meerschweinchenuteres andererseits auf Adrenalin. Des weiteren konnten Siegmund und Kammerhuber darlegen, daß der Meerschweinchenuterus im Beginn der Schwangerschaft, also während der Funktionszeit des Corpus luteum, desgleichen auch in den folgenden Stadien der Gravidität auf Pituitrin immer prompt reagierte, also sich genau so verhielt wie der Ratten- und Mäuseuterus, woraus sie folgerten, daß beim Uterus des Meerschweinchens, der Ratte und der Maus im Gegensatz zu dem

Abb. 1a. Oestrus (Zeitschreibung in Minuten)

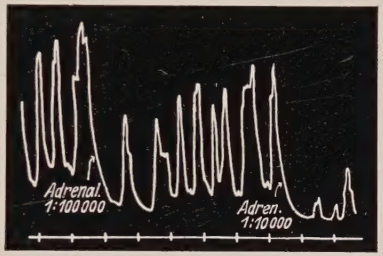


Abb. 1b. Oestrus (Zeitschreibung in Minuten)

des Kaninchens kein Antagonismus zwischen Hypophysenhinterlappenextrakt und Corpus luteum bei Einwirkung auf den Uterus besteht.

Hartmann und Olbers stellten an einem Material von 36 gesunden geschlechtsreifen Meerschweinchen durch täglich zu derselben Zeit während der Sommermonate vorgenommene vaginale Abstriche die Dauer der einzelnen Phasen des Zyklus fest und fanden dann, daß nicht nur die Schleimhaut des Uterus, sondern auch diejenige der Cervix und Vagina zyklischen Veränderungen unterworfen ist.

In gemeinsamer Problemstellung wurde zur vorliegenden Arbeit dasselbe Material benutzt, um den Einfluß von Orasthin und Adrenalin auf die Funktion des Meerschweinchenuterus während der einzelnen Phasen des Zyklus und während der Schwangerschaft zu prüfen. Nach Feststellung der jeweiligen Zyklusphase wurden die Tiere getötet und sofort ein Horn des Uterus in körperwarme Ringerlösung gebracht und als Magnus-Kehrer'sches Muskelpräparat unter den üblichen Versuchsbedingungen arbeiten gelassen. Die Zugabe von Orasthin bzw. von Adrenalin zur Ringerlösung erfolgte erst dann, wenn der Uterus regelmäßige Spontankontraktionen machte. Das Orasthin wurde hierzu in Mengen von 0,03, 0,3 bzw. 0,6 Vögtlineinheiten und das Adrenalin in Mengen von 1 ccm 1:100000 bzw. 1:10000 verdünnt verwendet.

Hierbei zeigten die einzelnen Uteri folgendes unterschiedliche Verhalten:

Im Oestrus verhielt sich die Muskulatur des Meerschweinchenuterus teils fast vollkommen ruhig, d. h. sie zeigte auch bei längerem Zuwarten keine oder nur kaum nennenswerte Neigung zu spontanen Kontraktionen, teils aber war die Neigung

hierzu sogar sehr ausgeprägt. Auf Zufuhr von Orasthin in Mengen von 0,3 Vögtlin-Einheiten antwortete der Uterus mit einer trägen, ganz allmählich ansteigenden Kontraktion und es dauerte geraume Zeit, bis er das Maximum seiner Tonussteigerung erreicht hatte (Abb. 1a), um erst nach mehrmaligem Auswaschen, auch wieder ganz langsam, zu seinem anfangs vorhandenen Zustand zurückzukehren. Adrenalin 1:100000 bewirkte hier nur eine ganz kurzdauernde Erschlaffung mit nachfolgendem Kleinerwerden der Spontankontraktionen, die aber bald wieder zur ursprüng-

Abb. 2.
Metoestrus

Abb. 3.
Dioestrus

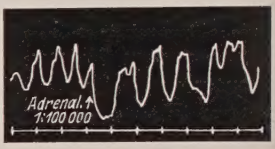


Abb. 4. Metoestrus

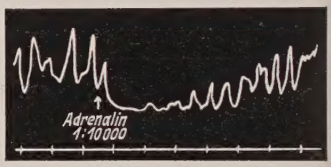


Abb. 5. Dioestrus

lichen Höhe anwuchsen. Die Wirkung von Adrenalin 1:10000 war dieselbe, nur entsprechend nachhaltiger (Abb. 1b).

Ein ganz anderes Verhalten als das eben geschilderte ergab sich bei Untersuchung des Meerschweinchenuterus während des Metoestrus und des Dioestrus. In diesen beiden Phasen des Zyklus bestand zunächst immer eine Neigung des

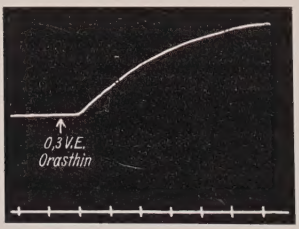


Abb. 6. 14 Tage Gravidität

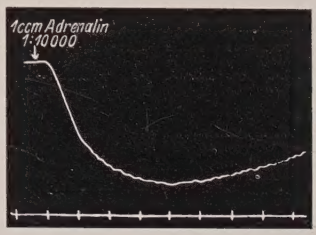


Abb. 7. 14 Tage Gravidität

Uterus zu spontanen Kontraktionen mittlerer Höhe. Während der östrische Uterus auf 0,3 VE Orasthin nur mit einer langsamen Kontraktion seiner Muskulatur reagierte, äußerte sich im Metoestrus (Abb. 2) und im Dioestrus (Abb. 3) die Ansprechbarkeit des Uterus auf Hypophysenhinterlappenextrakt, und zwar in beiden Fällen auf nur $^1/_{10}$ der Orasthindosis wie im Oestrus, nämlich 0,03 VE, in einer sofortigen, lange anhaltenden maximalen Tonussteigerung.

In der Reaktionsweise des Uterus gegenüber Adrenalin konnte sowohl im Metoestrus (Abb. 4) als auch im Dioestrus (Abb. 5) kein Unterschied zu der im Oestrus festgestellt werden.

Dieser eben beschriebene und aus den Abb. 1a und 3 deutlich ersichtliche Unterschied in der Wirkungsweise von Orasthin auf den Meerschweinchenuterus im Oestrus und Dioestrus steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Burn und Dale, welche zu dem Resultat kamen, daß der Uterus brünstiger Tiere eine gesteigerte Reizbarkeit gegenüber Hypophysenhinterlappenextrakt aufweist, während der Uterus im Dioestrus eine konstante mittlere Empfindlichkeit erkennen läßt.

Der Einfluß von Orasthin und Adrenalin auf den schwangeren Meerschweinchenuterus wurde während des verschiedenen Alters der Gravidität, und zwar

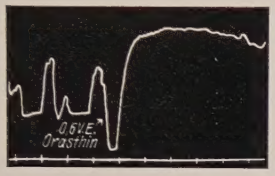


Abb. 8. 4 Wochen Gravidität

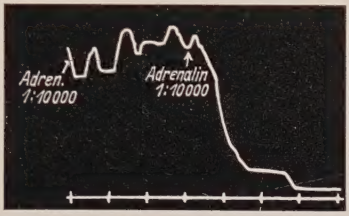


Abb. 9. 4 Wochen Gravidität

jeweils in Abständen von 14 Tagen, unter der eingangs erwähnten Versuchsanordnung untersucht.

Hierbei ließ sich feststellen, daß der Uterus nach Ablauf der ersten 14 Tage der Gravidität in keinem Falle eine Neigung zu spontanen Kontraktionen hatte, er blieb vielmehr absolut ruhig. Wurde dann Orasthin, und zwar in einer Menge von 0,3 VE gegeben, so kontrahierte sich der Uterus ganz langsam und stieg allmählich bis zum Höhepunkt seiner Kontraktionsfähigkeit an (Abb. 6). Auf Zufuhr

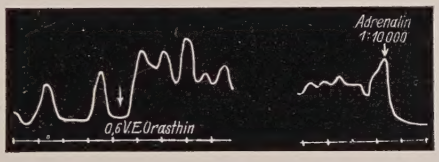


Abb. 10. 6 Wochen Gravidität

von Adrenalin antwortete der Uterus mit einem über längere Zeit hin anhaltenden Tonusverlust, der sich nur allmählich wieder ausglich (Abb. 7).

Nach Ablauf der 4. Woche der Schwangerschaft waren regelmäßige Spontankontraktionen vorhanden und der Uterus zeigte schon eine promptere Ansprechbarkeit auf Orasthin, indem die Kurve hier einen steileren Anstieg zeigt (Abb. 8).

1 ccm Adrenalin bewirkte hier, allerdings erst bei einer zweiten Gabe von 1 ccm 1:10000, einen starken Kontraktilitäts- und Tonusverlust der Uterusmuskulatur (Abb. 9).

Bei dem 6 Wochen schwangeren Uterus war in der Wirkungsweise von Orasthin und Adrenalin kein Unterschied gegenüber dem Uterus in der 4. Woche der Schwangerschaft zu erkennen (Abb. 10).

Gegen Ende der Schwangerschaft kontrahierte sich der Uterus ebenfalls wieder spontan in rhythmischer Weise, jedoch hatte seine Reizbarkeit gegenüber Hypo-

physenhinterlappenextrakt erheblich zugenommen. Während im Beginn und in der Mitte der Gravidität der Uterus auf verhältnismäßig große Orasthindosen nur eine träge Kontraktion bzw. eine solche von mittlerer Größe zeigte, bewirkten hier schon erheblich geringere Gaben von Orasthin (0,03 VE) eine sofortige langdauernde maximale Tonussteigerung (Abb. 11).

Abb. 11. Ende der Gravidität

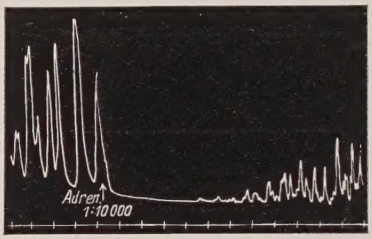


Abb. 12. Ende der Gravidität

Die Adrenalinempfindlichkeit des Meerschweinchenuterus ist am Ende der Gravidität die gleiche wie in jüngeren Schwangerschaften, auch hier typischer Verlust des Tonus und der Kontraktilität über längere Zeiten (Abb. 12).

Übereinstimmend mit Sommer wurde hier also gefunden, daß die Intensität der Reaktion auf Hypophysenhinterlappenextrakt beim Meerschweinchenuterus während der Gravidität vom Zeitpunkt derselben abhängig ist.

Zusammenfassung

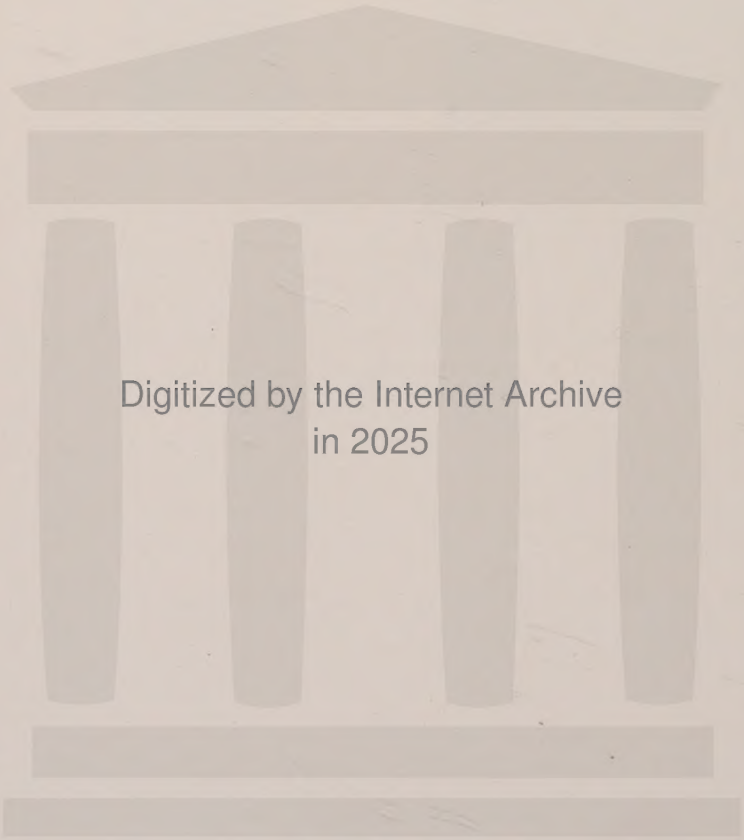
In den einzelnen Phasen des Zyklus ist die Art der Reaktion des Meerschweinchenuterus auf Orasthin eine verschiedene. Während er im Oestrus mit einer trägen, langsam an Intensität zunehmenden Kontraktion reagiert, tritt im Metoestrus und im Dioestrus schon auf geringe Mengen von Orasthin eine sofortige maximale Tonussteigerung auf.

Die Reizempfindlichkeit des Meerschweinchenuterus auf Hypophysenhinterlappenextrakt steigt während der Schwangerschaft mit dem Alter derselben. Adrenalin wirkt sowohl in den einzelnen Zyklusphasen wie in der Schwangerschaft zu jeder Zeit tonus- und kontraktionsvermindernd.

Literatur

Burn and Dale, zit. nach Holzbach, Kottlors, und Irion. Orasthin und Tonephin, zwei Fraktionsprodukte des Hypophysins. Zbl. Gynäk. **1930**, Nr 2. — Hartmann und Olbers, Die zyklischen Veränderungen des Cervixepithels beim Meerschweinchen, zugleich eine Bemerkung zur Arbeit von Hofbauer »Kausale Faktoren der genitalen präkanzerösen Veränderungen«. Zbl. Gynäk. **1931**, Nr 15. — Knaus, Über die Bedingungen der Hypophysenhinterlappenextraktwirksamkeit auf die Uterusmuskulatur. Zbl. Gynäk. **1929**, Nr 19; Arch. exper. Path. **124**, H. 3/4; **134**, H. 3/4; Arch. Gynäk. **138**, **140**, **141**. — Runge und Hartmann, Reaktionen der schwangeren Gebärmutter auf thermische Reize. Klin. Wschr. **1930**, Nr 47. — Siegmund, Über die Abhängigkeit der Uterusmuskulatur von den Funktionsphasen des Ovariums. Arch. Gynäk. **140** (1930). — Siegmund und Kammerhuber, Über Unterschiede in der Reaktionslage des Uterus von Kaninchen, Ratte, Maus und Meerschweinchen. Zbl. Gynäk. **1931**, 9. — Sommer, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Meerschweinchenuterus während der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **1931**, Nr 45.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Professor Dr. Runge, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, für seine stete Förderung und Unterstützung meinen ergebensten Dank aus. Herrn Dr. Hartmann bin ich für seine Hilfsbereitschaft ebenfalls zu großem Danke verpflichtet. Die Durchführung der Arbeit ermöglichte mir der Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Herr Professor Dr. Schröder, der mir liebenswürdigerweise das Material zur Verfügung stellte.


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/daspharmakologis0004frit

LEBENSLAUF

Am 11. März 1904 wurde ich, Fritz Schäfer, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Karl Schäfer und seiner Ehefrau Martha geb. Pirat in Czempin in Posen geboren. Ich besuchte in Dresden das Gymnasium zum Heiligen Kreuz, das ich Ostern 1925 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Ich studierte in Jena, wo ich die ärztliche Vorprüfung machte. Dann in München und zum Schluß in Kiel, wo ich im Frühjahr 1932 das Staatsexamen ablegte.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig